Pancreatic Hormones

Antidiabetic Drugs

أدوية الســـكر

pancreas البنكرياس

أحد أهم الغدد الموجودة في جسم الإنسان

له دور مزدوج

غدة خارجية الافراز

تقوم بإفراز العصارة البنكرياسية

المحتوية على انزيمات هاضمة

غدة صماء او داخلية الافراز

تقوم بإفراز عدد من الهرمونات

أهمها الانسولين Insulin

يفرز الانسولين من جزر لانجرهانز

Adult

pancreas consist of 1 million of

Langerhans islets

↳ 4 hormones are secreted

- Insulin
- Glucagon
- Gastrin
- pancreatic peptide

2

Langerhans cells 5 Types

Alpha(A) cells → Glucagon
20% Proglucagon

Beta(B) cells → Insulin
75% c-peptide
Proinsulin
amylin

Delta(D) cells → Somatostatin
3-5%

G cells → Gastrin
1%

F-cell → pancreatic Polypeptide
1% (PP)

Diabetes mellitus مرض السكر

- Defined as an elevated blood glucose associated with absent or inadequate pancreatic Insulin secretion with or without concurrent impairment of Insulin action

هناك اربع أنواع من Diabetes mellitus

① Type 1 Diabetes mellitus

سكري النمط الأول

في هذا النوع تحدث تلف اضافة لخلايا B cells المنتجة للانسولين مما خلايا لا تجرها نز مما يؤدي إلى نقص الانسولين

يرجع تلف B cells إلى مهاجمة T-cells المناعية

* نعالج هذا النوع بالأنسولين مع المراقبة المستمرة لجلوكوز الدم.

↳ يرجع أسباب Type 1

- Immune cause
- Idiopathic cause

Treatment → Insulin replacement therapy

(ضرورة مراقبة مستوى الجلوكوز في الدم)

لماذا؟

Insulin therapy لأنه في حالة اضطراب نسبة الـ تؤدي إلى Diabetic ketoacidosis

↳ Coma ↳ Death

* يحدث Diabetic Ketoacidosis

في حالة حدوث غياب Insulin

يشكل Type I ١٥ % من المرض

النمط الثاني للسكري — Type II Diabetes mellitus

يتميز بارتفاع مستوى السكر في الدم

في سياق تقص الأنسولين

← له اعراض كلاسيكية مميزة له

- العطش الزائد
- كثرة التبول
- شعور متواصل بالجوع

يشكل ٩٠ % من مرض السكر

- للسمنة دور مهم في الإصابة بهذا المرض

يعتبر النوع الثاني من مرض السكري بوابة لأمراض أخرى منها

- امراض القلب
- الفشل الكلوي
- اعتلال الشبكية السكري

← يعتبر (Diabetis II) وراثي

← هناك اسباب اخرى غير الوراثة للإصابة منها

- السمنة (اكثر من ٣٠ كجم)
- زيادة معدل الدهون في الجسم (٣٠٪)
- التوزيع الجغرافي
اكثر الناس إصابة (أفريقيا - أوروبا)
- نوع التغذية ← الاشخاص الذين يتناولون أغذية غنية بالدهون المشبعة والاحماض الدهنية

نقص نسبة الأنسولين قد يكون سببه

ما يعرف بـ (مقاومة الأنسولين)

← تعرف بعدم قدرة الخلايا على

الاستجابة الكافية للمستويات

الطبيعية للأنسولين

← تحدث هذه المقاومة في خلايا

- العضلات - الكبد - الانسجة الدهنية

← في هذه الحالة يقوم الكبد بإطلاق الجلوكوز

بشكل غير مناسب في الدم

← هذه المقاومة تؤدي إلى ارتفاع

معدلات Glucagon في الدم

وزيادة الاحتفاظ بالملح والماء من قبل الكلى

واضطراب عملية التمثيل الغذائي

تحليل نسبة السكر في الدم

الصيام 126 mg/d

ساعتين بعد جرعة جلوكوز 200 mg/d

HbA1c

وكذلك تحليل نسبة الهيموجلوبين السكري

% 6.5

إذا أعطت النتائج أعلى من ذلك يكون هذا المريض مصاب بالسكري

← بناء على الأعراض ونتائج التحليل يحدد الطبيب المعالج هل المريض مصاب بالسكري أم لا

← يتميز تحليل الهيموجلوبين السكري بعدم ضرورة الصيام لاجراءه

(Note) Type 2 Diabetes is characterized by tissue resistance to the action of Insulin combined with relative defiency in insulin secretion

---

على الرغم من افراز خلايا B للانسولين بصورة طبيعية إلا ان المقاومة للانسولين تفشله وتجعل الجسم لا يستطيع التغلب على ارتفاع نسبة السكر في الدم

لا تؤثر المقاومة للانسولين على افراز الانسولين ومستوى السكر في الدم فقط

وانما تؤثر على عملية fat metabolism

→ ↑ fatty Acid flux

↑ triglyceride levels

↓ HDL

(10)

لا يتطلب علاج type 2 وجود Insulin كثيراً إذ ان ٣٠٪ من الحالات تتطلب Insulin

لا يوجد خطورة من الاصابة بـ
Diabetic Ketoacidosis
كما في حالة type 1 Diabetes

← خطورة الجفاف في مرضى السكري (Type 2)

→ Dehydration in untreated and poorly controlled individuals can lead to nonketotic hyperosmolar coma

---

Type 3 Diabetes

Causes

- pancreatectomy
- pancreatitis
- nonpancreatic diseases
- Drug therapy

Type 4 Diabetes mellitus

سكر الحمل

= Gestational diabetes (GDM)

← نمط مؤقت من أنماط مرض السكري

← يرتفع سكر الدم عند السيدة الحامل التي لم يسبق لها الإصابة به قبل الحمل

← يحدث في الثلث الثاني أو الثالث من الحمل

← يحدث نتيجة التغيرات الهرمونية التي ترافقت مراحل الحمل

← يفرز بنكرياس السيدة الحامل هرمون Insulin ثلاثة أضعاف ما يفرزه الانسان الطبيعي لمقاومة تأثير هرمونات الحمل على مستوى الجلوكوز في الدم

← حينما يفقد البنكرياس القدرة على التغلب على التأثير الهرموني يرتفع مستوى سكر الدم

← وأكثر النساء اصابة به ← السمنة
ويكثر مع السيدات المصابة
بتكيس المبايض

← ليس له اعراض ظاهرة
لذلك على السيدة الحامل ضرورة
قياس سكر الدم أولاً بأول

← في الشهور الأخيرة من الحمل تظهر هذه الأعراض
- العطش - الغثيان
- كثرة التبول - الاعياء العام
- تكرر الاصابة بالالتهابات المهبلية

(13)

← خطورة سكر الحمل في
- تسمم الحمل - ارتفاع ضغط الدم
- اضطرابات كيمائية بالنسبة للجنين
← انخفاض الكالسيوم والماغنسيوم
← قد يؤدي إلى زيادة وزن الطفل (اكبر من ٤ كجم) مما يؤدي

العلاقة ← صعوبة الولادة

← بعد الولادة مباشرة يلاحظ انخفاض نسبة الجلوكوز في الدم
لذلك لابد من اعطاء محلول جلوكوز عن طريق الوريد فوراً

فحص الدم ضروري للحامل
يكون على مرحلتين

المرحلة الاولى اعطاء الحامل ٥٠ جرام من الجلوكوز

الانتظار ساعة تم تحليل سكر الدم

لو كان اعلى من 140 mg/dl لابد من فحص ادق واكبر

المرحلة الثانية

14 يوم بالصيام من ٨-١٤ ساعة

اعطاء الام 100 جرام جلوكوز تم عمل ٣ فحوصات
فحص كل ساعة

على الصايم ← $\geq$ 95 mg/dl

بعد ساعة (1) ← $\geq$ 180 mg/dl

بعد ساعة (2) ← $\geq$ 155 mg/dl

بعد ساعة (٣) ← $\geq$ 140 mg/dl

(Note) During pregnancy the placenta and placental hormones creat an insulin resistance

Insulin الأنســـولين

↳ small protein
consist of 51 amino Acids

↳ secreted from B cells
الموجودة في جزر لانجارهانز

← يمر مباشـــرة إلى الدم حيث ينظم
عملية بناء الكربوهيدرات (سكر ـ نشـ)

← يتم افراز الـ Insulin بناءاً على نسبة
الجلوكوز في الدم وهناك مواد أخرى

- other sugers → mannose
- certain amino Acids → - Leucine
  - Arginine
- Hormones → Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)
  - Glucagon
  - Cholesystokinin

Insulin degredation

by liver → 60 %

by kidney → 40 %

لكن في مريض السكر الذي يأخذ
Subcuteneous Insulin

by liver → 40 %

by kidney → 60 %

Normal human

Basal insulin → 30-90 pmol/L

Insulin receptors

α- subunit

β- subunit

Endocrine effects of Insulin

Liver

→ inhibit glycogenolysis
يوقف عملية تحلل الجليكوجين

✗ Glycogen —to→ Glucose

- Inhibit conversion of fatty Acids and amino Acids to Keto Acids

---

- Inhibit Amino Acids —to→ Glucose

- Anabolic Action التأثير الحيوي

promote glucose storage as glycogen

↑ Triglyceride synthesis

and VLDL synthesis

Muscle

↑ protein synthesis

↑ Amino Acid transport

↑ Ribosomal protein synthesis

↑ Glycogen synthesis

↑ Glucose transport

↓ phosphorylase

Adipose tissues

↑ Triglycerides storage

hydrolyse triglycerides from lipoproteins

Insulin preparations

توجد أنواع متعددة من الأنسولين

Human Insulin الأنسولين البشري

Insuline analogue أنسولين مصنع

← تشترك فيما بينها في التركيز

100 unit / militer

Insuline types

- Rapid Insulin (short acting) انسولين سريع المفعول

- long acting Insulin انسولين ممتد المفعول

- medium acting Insulin انسولين متوسط المفعول

- slow acting insulin

الأنسولين سريع المفعول

Humalog أو Novalog Insulin

← هام

يبدأ مفعوله بعد ١٥ دقائق من الحقن

يستمر مفعوله ٣-٤ ساعات

← يأخذ المريض الانسولين قبل تناول الوجبة ب ١٥ دقيقة

← نظراً لأن مريض السكر يحتاج لأنسولين مفعولة أطول للمحافظة على معدلات السكر

الأنسولين سريع المفعول المنتظم — R - Insulin

← سائل هام

← يبدأ مفعوله بعد ٣٠ دقيقة من الحقن

يستمر مفعوله ٥ - ٦ ساعات

← يعطى قبل الوجبة بـ ٣٠ دقيقة

أنسولين متوسط المفعول

Lante
NPH insulin

← معلق
← يبدأ مفعوله بعد ساعة من الحقن
← مفعوله ٦ـ ١٢ ساعة
ويستمر لـ ١٤ ساعة
← يأخذ قبل الأفطار
ويمكن اخذه قبل النوم

أنسولين طويل المدى

Glarine
ultra lente

← بطئ المفعول
← معلق
← يؤخذ قبل الإفطار وقد يأخذ قبل العشاء
← يبدأ مفعوله بعد ٢ـ ٨ ساعات
← يستمر مفعوله ١٢ـ ٢٤ ساعة

الأنسولين المخلوط

٣ أنواع

① النوع الأول	٧٠٪	متوسط المفعول
	٣٠٪	منتظم
② النوع الثاني	٥٠٪	متوسط المفعول
	٥٠٪	منتظم
③ النوع الثالث	٧٥٪	متوسط المفعول
	٢٥٪	فوري المفعول

← يبدأ مفعول هذه الأنواع بعد ساعة ونصف من الحقن

← أقصى المفعول ٢-٨ ساعات

← يستمر المفعول لـ ٢٤ ساعة

← تأخذ قبل الوجبات حسب تعليمات الطبيب

* لماذا يحقن الأنسولين تحت الجلد

نظراً لوجود طبقة دهنية تحت الجلد مباشرة مما يجعلها أكثر ملاءمة لحقن الأنسولين

ونظراً لعدم غزارة الأعصاب من هذه المنطقة مما يجعل عملية الحقن أقل ألماً

← يوصى المريض بتغيير مكان الحقن بانتظام واستخدام سن صغير

← مع مراعاة عدم الحقن بالقرب من الندبات والبثور والأماكن المتورمة

Intensive insulin therapy

↳ prescribed for type 1 Diabetes

conventional insulin therapy

↳ prescribed for type 2 Diabetes

Complications of Insulin therapy:

Hypoglycemia

signs

Sympathetics

- tachycardia
- palpitation
- sweating
- tremulousness

Parasympathetics

- Nausea
- hunger

↓

progresses to convulsions → Coma

Treatment of Hypoglycemia

→ Glucose adminsteration

mild → Glucose tablets

او اى اطعمة مسكرة

Severe → unconsciousness

→ I.v infusion 2-3 times

20-50 ml 50% glucose

فى حالة عدم توفر (I.v)

نذى ← 1mg of Glucagon

→ subcutenously

or Intramuscularly

بحالة عدم توفر Glucagon

→ small amount of Honey or syrup inserted into the buccal pouch

Oral antidiabetic Agents

6 Categories for type 2

1. Insulin secretagogues
   - sulfonylureas
   - meglitinides
   - D-phenylalamine
2. Biguanides
3. Thiazolidinediones
4. α-glucosidase inhibitors
5. Incertin-based therapies
6. Amylin analog

Insulin secretagogues

مدرات الانسولين
ادوية تساعد في
زيادة افراز الأنسولين

sulfonylureas

Mechanism

↑ increase insulin release from the pancreas

↓ serum Glucagon

↳ Bind to 140-KDa high affinity sulfonylurea receptor that is associated with B cells inward rectifier ATP - sensitive potassum channels

↳ sulfonylurea → inhibits the efflux of Potassium ions

Depolarization فيحدث

Depolarization بعد حدوث

↳ voltage-gated calcium channels

↳ calcium influx

↳ Release of Insulin

Sulfonyl urea على الرغم من فاعليتها في علاج السكر بخفض مستويات السكر في الدم إلا انها تزيد من خطورة حدوث التأثيرات الجانبية

- Hypoglycemia الانخفاض الحاد في سكر الدم

Drugs

- Tolbutamide
- Tolazamide
- chlorpropamide
- Glyburide
- Glipizide
- Glimepride

تنقسم sulfonylurea إلى نوعين

1st generation

- Tolbutamide
- Chlorpropamide
- Tolazamide

second generation

- Glyburide
- Glipizide
- Glimepiride

first generation sulfonylurea

Tolbutamide

duration of effect → short

$t_{0.5}$ → 4-5 hr

best Adminsteration → divided dose

من الآثار الجانبية ← Hypoglycemia

← يستخدم بحذر في مرضى الكبد وامراض الكلى

← اضطراب في الغدد التناسلية والغدة الكظرية

وكذلك نقص انزيم جلوكوز 6 فوسفات
G6PD

يفضل استخدامه في كبار السن

chlorpropamide 1st generation:

يعمل على زيادة افراز الانسولين
لهؤلاء الذين لديهم نسبة فعالة من
خلايا البيتا البنكرياسية

* تمتاز لفاعليته الطويلة مما يؤدي إلى
انخفاض سكر الدم

يفضل كلاً من Tolbutamide والـ Gliclazid
عنه (قصير المفعول)

← $t_{0.5}$ → 32 hr

contra-indicated in patient with

Hepatic
or
Renal
insufficiency

· Dose higher than 500 mg

↳ ↑ risk of jaundice

افضل Dose

↳ 250 mg daily

single dose in the morning

يعتبر أطول sulfonyl urea من حيث $t_{0.5}$ وامتداد مفعوله

بالنسبة لكبار السن

↳ 100- 125 mg

---

pregnancy → category C

لا يوصى به المرضعات لانه يفرز في الحليب

Tolazamide

• يخفض نسبة السكر
عن طريق تحفيز افراز الانسولين من البنكرياس
عن طريق التأثير على خلايا بيتا B

← يمتص جيداً من القناة الهضمية
(لانه يبطئ الامتصاص)

$t_{0.5} \longrightarrow 7$ hr

يبدأ تأثيره من ٤-٦ ساعات
ويستمر تأثيره لمدة ١٠ ساعات

الجرعة 100-250 mg
يوميا مع الافطار
أو مع الوجبة الاساسية

الاشكال الصيدلانية
اقراص 100 mg 250 mg 500 mg

second generation

Glyburide

dose 2.5 - 5 mg في البداية

مع التطور

لمدة ٧ أيام تزداد الجرعة 2.5 mg

الجرعة القصوى ← 15 mg

Glipizide

$t_{0.5}$ 2-4 hr

يأخذ قبل الإفطار بـ ½ ساعة

لانه إذا أخذ مع الاكل سوف يتأخر امتصاصه

Dose 5 mg/d to 15 mg/d

36

لو كان هناك جرعة كبيرة لابد أن تقسم وتعطى قبل الوجبات بـ ½ ساعة

Total maximum dose ⟶ 40 mg/d

Glipized contra-indicated in patients with

- hepatic
- Renal

impairement

↳ Due to high risk of Hypoglycemia

Glimepiride

* As monotherapy or combination with Insulin

low dose ⟶ sufficient to low blood Glucose

Dose ⟶ 1mg ⟶ once daily

Meglitinide

- Repaglinide
-

Repaglinide

Mechanism modulate B-cells insulin release by regulation potassium efflux through the potassium channels

Dose 0.25 - 4 mg **before meals**

T.o.S 1 hr

Duration of Action → 4-5 hr

يجب تجنب الأكل الغني بال Carbohydrates عند أخذ جرعة Repaglinide

Repaglinide

يستخدم في حالة وجود مريض لديه حساسية من السلفا sulfer

لانه لا يحتوي على أي sulfer في تركيبه

نفس آلية عمل Repaglinide Nateglinide

Dose 60 - 120 mg daily before meal

T.o.S 1 hr

Duration of Action 4 hr

تتبع ← D-phenylalanine Dervatives

Nateglinide effective alone

or in combination with

Non Insulin secretagogue

ex Nateglinide + metformin

---

2 Biguanides

Metformin الأشهر

$$(H_2N)_2C=N-C(=NH)-N(CH_3)_2$$

phenformin النسخة الأقدم كانت

لكن تم إيقافة لأنه يسبب

Lactic Acidosis

Mechanism

↓ synthesis of Glucose

through activation of

AMP-activated protein Kinase enzyme

(AMPK)

↓ Renal gluconeogenesis

↓ Absorption of Glucose from GIT

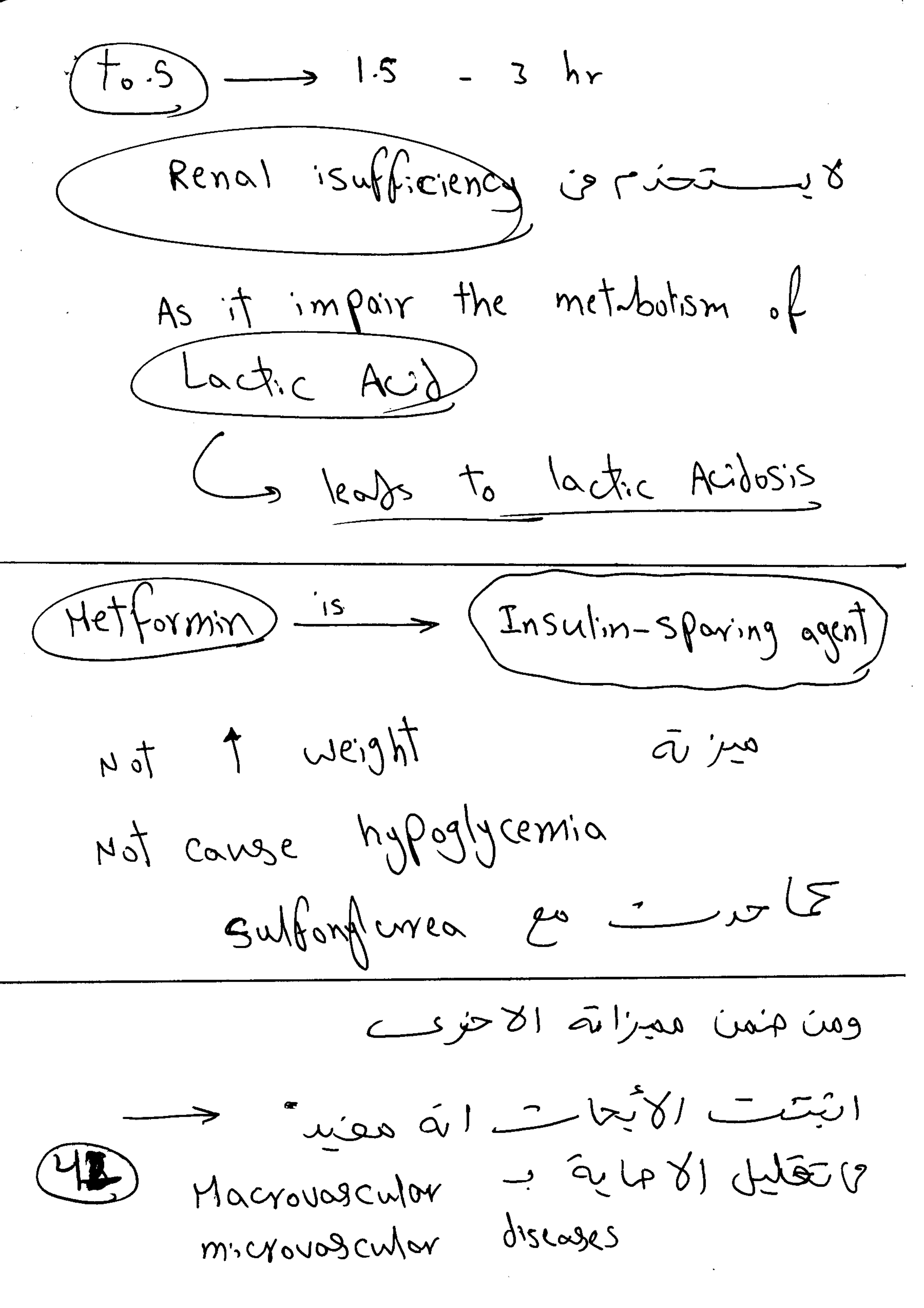
↑ Glycolysis in tissues

↓ plasma glucagon level

Note Biguanides → considered

Euglycemic Agents

سوي سكر الدم



$t_{0.5}$ → 1.5 - 3 hr

لا يستخدم في Renal isufficiency

As it impair the metabolism of Lactic Acid

↳ leads to lactic Acidosis

Metformin is → Insulin-sparing agent

ميزة Not ↑ weight

Not cause hypoglycemia

كما حدث مع sulfonylurea

ومن ضمن ميزاته الاخرى

اثبتت الأبحاث انه مفيد →

في تقليل الاصابة ب Macrovascular

microvascular diseases

كذلك اثبتت الابحاث أنه مفيد
في منع الاصابة بمرض السكري النوع الثاني
وخاصة من سن الشباب خاصة (obese)

Dose 500 mg to 2.25 gm maximum

↳ At bed time or
before meal

Adverse effects

- Diarrhea
- Abdominal discomfort

Contraindications

- Renal disease
- Alcoholism
- Hepatic disease

3 Thiazolidinediones TZDs

Act to ↓ Insulin resistance

- Pioglitazone
- Rosiglitazone

Troglitazone ← كان هناك نوع اقدم ولكنه منع من الاستخدام
↳ Hepatic toxicity

Pioglitazone

Mechanism

يعمل بـ Receptors مشهورة هو

PPARγ Peroxisome proliferator activated receptors Gama

توجد هذه المستقبلات في خلايا

- muscles - fat - liver

(PPAR-γ) modulate the expression of the genes involved in lipid and Glucose metabolism

↳ Also Insulin signal transduction and Adipocyte and other tissue differentiation

---

↳ Absorbed during 2 hr from ingestion

(Note 1) food may delay its uptake

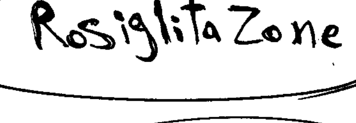
(Note 2) its bioavaliability ↓↓ in case of using oral contraceptives containing estrogen

Pioglitazone may be taken once daily

starting dose → 15 - 30 mg/d

the maximum dose → 45 mg/d

↳ As monotherapy or combined with other Antidiabetic Agents



once daily 4 - 8 mg

↑ risk of cardiovascular diseases

↳ As monotherapy or combined with other Antidiabetic Agents



Tzds → Are euglycemic Agents

Adverse effects of Tzds

- Fluid retention - periperal edema
- mild anemia
- ↑ Risk of Heart failure
- ↑ weight

↑ HDL

↓ triglyceride level

Contraindicated in pregnancy

Alpha-Glucosidase Inhibitors

- Acarbose
- Miglitol

↳ both of them are <u>competative inhibitors</u> of the intestinal α-glucosidases and reduce post-meal glucose excursion by delaying the digestion and Absorption of starch and disacchorides

---

both of then target the α-glucosidases

الّي تـــفصل

- Sucrase
- Maltase
- Glucoamylase
- ~~Dex~~ Dextranase

$8

Acarbose → 25-100 mg before meal

Miglitol → 25-100mg before meal

آلية عمله ← ابطاء امتصاص الجلوكوز
وبالتالى انخفاض تركيز السكر الدم

كلاهما pregnancy → category B

Dose 25 mg tablet → 3 times daily

Miglitol مع أول لقمة طعام

Acarbose يؤخذ من بداية الوجبة الرئيسية

Adverse effects

نظراً لا يطاء هضم
الكربوهيدرات

فإن بعض الكربوهيدرات ستبقى في الأمعاء
ثم تصل إلى القولون
تنمو البكتريا على هذه الكربوهيدرات
مما يسبب الإسهال

---

contra-indicated in → Renal impairement

Pramlintide

Synthetic analogue of Amylin

↳ injectable antihyperglycemic agent

↳ modulates postprandial glucose levels

Combination with Insulin

Mechanism

↓ glucagon release

↓ Gastric emptying

- Duration of Action → 150 min

- should be injected imidaly before eating

Dose → 15 - 60 mcg

(type 1) subcutenously

(type 2) 60 - 120 mcg subcutenously

(Adverse effects) Hypoglycemia

(Exenatide) Incertain therapy

↳ has multiple Actions

- potentiation of Glucose-mediated insulin secretion
- suppression of postprandial Glucagon release through
- ↓ Gastric emptying
- central loss of appetite

* Duration of Action → 10 hrs.

→ injected subcutenously within 60 min before meal

→ Dose 5 mcg twice daily

Max dose 10 mcg twice daily

Adverse effects Major

↳ Nausea

- weight loss (أحيانا يكون مفيد)

= sitagliptin

is an inhibitor of dipeptidyl peptidaze 4 DPP-4

↳ ↑ circulation level of GLP-1 GIP

↳ so ↓ postprandial Glucose

↓ Glucagon level

$t_{0.5}$ ⟶ 12 hr

Dose ⟶ 100 mg orally once daily

Adverse effects

- Nasopharyngitis
- upper respiratory infection
- headache

↪ Not used in Renal impairment

Combination therapy

تكثر من الصيدليات ـــــ ادوية السكر التي تتكون

من اكثر من Antidiabetic Agents

ســـواء oral antidiabetic

or injectable medications

---

* Medical therapy should be initiated with **Biguanides**

1st line → Biguanides

2nd line → - Insulin secretagogue
- Tzds
- incertain based therapy
- Amylin analgue
- Glucosidase inhibitors

3rd line → Insulin

Glucagon

synthesis → α cells of pancreatic islets of Langerhans

t0.5 → 3-6 min

↳ intestinal cells secrete → enteroglucagon

Glucagon like peptide ←

↳ divided into

GLP 1 GLP 2

Glucagon like peptide 1 GLP 1

potent stimulant of Insulin synthesis and release and β cell mass

→ Inhibit glucagon secretion

↓ Gastric emptying

(مشكلته) عند استخدامه لابد

من وجوده بصورة مستمرة

require continous subcutenous infusion to produce sustained lowering of both fasting and postprandial hyperglycemia

---

* pharmacological effects of Glucagon

① Metabolic effect

↑ cAMP

↑ Gluconeogenesis

↑ Ketogenesis

No effect on skeletal muscle glycogen

Cardiac effect

potent Inotropic - chronotropic

↳ ↑ cAMP

↳ produce effect similar to that of β - adrenoceptor

Smooth muscle

- Relaxation ⟶ large dose

Clinical uses of Glucagon

1. Severe Hypoglycemia
2. Endocrine diagnosis
3. Beta - Adrenoceptor Blocker overdose
4. Radiology of the bowel